



TITLE:

泌尿器系癌におけるEプロスタノイドレセプターとその役割

AUTHOR(S):

大庭, 康司郎; 宮田, 康好; 酒井, 英樹

CITATION:

大庭, 康司郎 ...[et al]. 泌尿器系癌におけるEプロスタノイドレセプターとその役割. 泌尿器科紀要 2013, 59(2): 83-89

ISSUE DATE:

2013-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/173107>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-03-01に公開

泌尿器系癌におけるEプロスタノイド レセプターとその役割

大庭康司郎, 宮田 康好, 酒井 英樹
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腎泌尿器病態学

EXPRESSION AND FUNCTION OF E PROSTANOID RECEPTORS IN UROLOGICAL CANCER

Kojiro OHBA, Yasuyoshi MIYATA and Hideki SAKAI
*The Department of Nephro-Urology,
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences*

The biological activities of prostaglandin E₂ are mediated through their specific receptors, E prostanoid receptors (EPs). This family comprises 4 subtypes (EP1-4R), and has been associated with cancer development and progression. In urological cancers, expression of EP2R and EP4R can be significant predictors of survival for renal cell carcinoma (RCC). On the other hand, EP1R, EP2R, and EP4R are known to be associated with carcinogenesis and malignant aggressiveness in prostate cancer. In addition, EP4R has been associated with tumor progression and prognosis in urothelial cancer of the upper urinary tract. There is a general agreement that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can reduce the risk of several malignancies including colorectal cancer. However, NSAIDs often cause gastrointestinal injury and nephropathy. On the other hand, cyclooxygenase (COX)-2-selective inhibitors can reduce the progression of cancer via the suppression of cell proliferation angiogenesis without decreasing adverse reactions. However, COX-2-selective inhibitors might increase the risk of cardiovascular disease, including myocardial infarction. More selective and detailed control of COX-2-mediated signals is thus needed to improve anti-tumor effects and to decrease adverse reactions. EPs are expected to serve as new therapeutic targets in urological cancer, because they are more selective in malignant phenotypes. Finally, we speculate that some EPs inhibitors may reduce adverse events and exert more intense effects on urological cancer.

(Hinyokika Kiyo 59 : 83-89, 2013)

Key words : EP receptors, Urological cancer

プロスタノイド生成機構

組織障害などの様々な刺激により, ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) が活性化される. 活性化された PLA₂ は生体膜リン脂質に含まれるリノール酸からアラキドン酸を遊離させる. さらにアラキドン酸から, シクロオキシゲナーゼ (COX) によってプロスタグランジン H₂ (PGH₂) が生成される (アラキドン酸カスケード). PGH₂ から合成酵素を経てプロスタノイド, すなわち PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ およびトロンボキサン A₂ (TXA₂) といった生理活性物質が産生される¹⁾ (Fig. 1).

PGE₂ について

PGE₂ は前述のとおり, アラキドン酸カスケードにより生成された PGH₂ が, microsomal PGE₂ synthesis (mPGES-1, -2), cytoplasmic PGES (cPGES) などを経て COX-2 依存性に産生される. その生物活性は, 受

容体: 膜受容体である E プロスタノイドレセプター (EP レセプター) に結合することで発揮される²⁾. EP レセプターには EP 1-4R の 4 つのサブタイプがあり, これらのレセプターはすべて 7 回膜貫通型タンパク質で, 三量体型 G タンパク質に共役してシグナルを伝えることから G タンパク質共役受容体でもある¹⁾. PGE₂ は癌組織からも産生が亢進しており, 一般的に Th1 による免疫反応を抑制し, 腫瘍に対する宿主の免疫応答を抑制させ, また癌細胞や間質細胞に直接作用し VEGF 誘導, 転写因子活性亢進などを起こす³⁻⁵⁾. PGE₂ の薬理学的効果は EP レセプターと結合することで発揮され, EP1R と結合するとホスホリパーゼ C を活性化させ, 細胞内カルシウム濃度を上昇させるのに対し, EP2R・EP4R との結合により細胞内で cAMP 産生を増加させ細胞増殖を促進する⁶⁾. また EP4R と結合すると, PI3K を介し ERK1・ERK2 を活性化させることが知られている⁶⁾. その他, 癌と関連の深い matrix metalloproteinase (MMP)-2 を介し

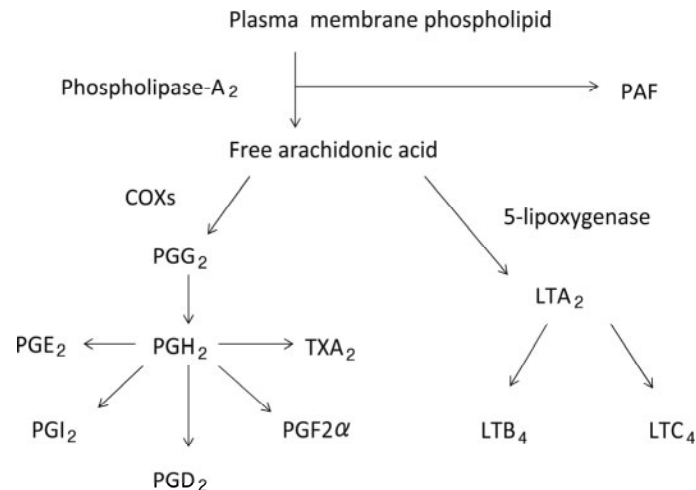


Fig. 1. Arachidonic acid cascade. Prostaglandin E2 is one of the metabolic products in this cascade.

癌浸潤を制御するとの報告⁷⁾などもあり、その経路は複雑である (Fig. 2).

これまでに、各種癌と EP レセプターとの関連が検

討されており、癌の発育、増悪が EP レセプターの発現レベルと相関しているとの報告があるが、その発現パターンは癌の種類により様々なようである (Table

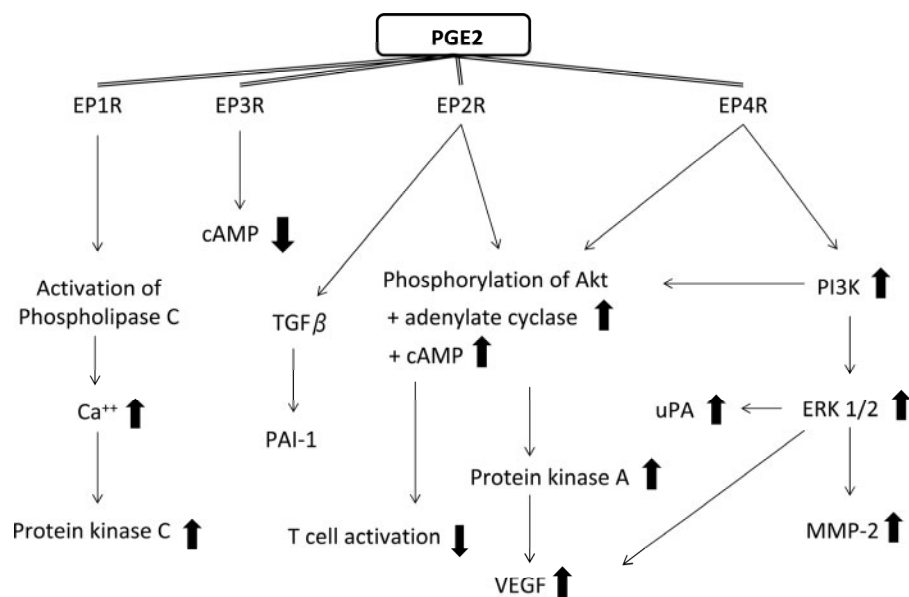


Fig. 2. EPR-mediated signals use multiple channels.

Table 1. Correlation between EP receptors and colorectal, breast, cervical, endometrial and lung cancers

	EP1R	EP2R	EP3R	EP4R
Colorectal	Carcinogenesis ⁸⁾	Predictor* ¹¹⁾	—	Progression ⁹⁾
Breast	Carcinogenesis ¹⁶⁾ , progression ¹⁶⁾	Lymph node metastasis ^{17, 18)}	—	Progression ¹⁸⁾
Cervical/endometrial	—	Over expression ^{19, 20)}	—	Over expression ^{19, 20)}
Lung	—	Metastasis ¹⁵⁾	Angiogenesis ^{12, 13)} , metastasis ^{12, 13)}	Cell migration ¹⁴⁾
Liver	Progression ²¹⁾	—	—	—
Gallbladder	—	—	—	Progression ²²⁾
Esophageal	—	Invasion ²³⁾	—	—

* Predictor of cause specific survival. R: receptor. Notes indicate references.

1).

結腸癌においては EP1R や EP4R は発癌に関連があり⁸⁾, また EP4R は癌の増大・進展と関連があり⁹⁾, これは下流にある K-Ras シグナル伝達の刺激によるとされている¹⁰⁾. また EP2R の発現は予後に関連することも報告されている¹¹⁾.

肺癌においては PGE₂ は EP3R を介して MMP-9 を制御し血管新生や癌の転移を促進する重要な役割を担うとされており^{12,13)}, EP4R を介して癌細胞の遊走を促進することが報告されている¹⁴⁾. さらには, EP2R と転移の関連性も報告されている¹⁵⁾.

乳癌においては EP1R の発現が発癌や癌増悪と関連しており¹⁶⁾, EP2R のシグナル伝達亢進はリンパ節転移を促進することが示されている¹⁷⁾. また EP2R・4R を介してエストロゲン産生を促し癌の増悪に関連するとも報告されている¹⁸⁾.

子宮体癌や頸癌については PGE₂ が EP2R および EP4R を介して cAMP の産生を増殖し癌細胞の機能調整に役かっている^{19,20)}. さらに, 肝細胞癌では EP1R が, 胆嚢癌では EP4R が癌の発育・進行に関わるとされており^{21,22)}, その反面, 食道癌においては EP2R の高発現は深達度と関連するが, 転移の有無とは関連しないようであり²³⁾, 癌種によって EP レセプターの役割は様々である.

泌尿器癌においては, EP レセプターの役割はどのようなになっているのだろうか.

泌尿器癌と PGE₂ および EP 受容体 (Table 2)

A. 腎細胞癌と EP レセプターについて

われわれが各 EP レセプターの発現を正常腎細胞と腎癌細胞とで比較したところ, EP1R, EP3R に関しては発現率の違いは見られず, EP2R については癌組織において発現率が高い傾向であったが有意差を認めず, EP4R のみ正常腎組織と癌組織において発現率の違いがみられた.

(1) EP1R, EP3R

EP1R と EP3R の発現に関しては, 癌においての臨床病理学的パラメーターとも関連を認めず, 予後とも関連を認めなかった²⁴⁾. EP1R, EP3R は腎細胞癌の悪性度や予後に関する役割は小さいと考える.

(2) EP2R

EP2R 発現率に関しては, 核異型度 G3 では G1 と比較し有意に発現率は高く, さらに転移を有する癌と転移のない癌では発現率に有意差を認めた. 腎細胞癌において EP2R はとりわけ癌の転移に関して重要な役割を担っていると考えられており²⁴⁾, 癌特異生存率に関しても EP2R の発現は予後予測因子となりうることを示された.

(3) EP4R

EP4R の発現と癌細胞の核異型度との間に相関がみられた. 正常腎組織より癌組織において高発現していることから, EP4R が発癌や悪性度に関して重要な役割を担っていると考えている. また浸潤傾向のある腎細胞癌組織では浸潤傾向のない組織よりも EP4R の発現率が高いことも示されており, pT stage と関連している. EP4R のシグナル伝達経路は matrix metalloproteinase (MMP)-2 を介した癌浸潤の中心的な役割を担っており, その MMP-2 が癌浸潤の重要な役割を持つことから^{7,25)}, EP4R は癌の浸潤に関しても重要な役割を持つと思われる. さらには転移の有無と関連していることも確認している. 癌特異生存率に関しては, これらの結果を反映し強力な予後予測因子となることも示されており, 癌の進行に関して非常に重要な役割を持つものと思われる.

なお, 各 EP レセプターの発現性に関して, 腎細胞癌の組織型の違いによる有意差は認めなかった. EP レセプターが特定の因子 (conventional RCC における von-Hippel Lindau = VHL 遺伝子や, papillary RCC における c-Met など) の影響を受けないためであると思われる. これらの因子と EP レセプターとの関連について, EP1R は c-Met のリン酸化を活性化し癌浸潤の亢進に寄与することが肝細胞癌において示された²¹⁾が, 腎細胞癌においては報告がなく, EP レセプターの発現は VHL 遺伝子や c-Met に依存しない可能性がある.

B. 前立腺癌と EP レセプターについて

正常前立腺組織において, EP1R および EP4R の発現はほとんど認められないが, EP2R および EP3R の発現はみられた. 前立腺癌においては正常前立腺組織と比較し, EP1R, EP2R, EP4R が有意に高発現していたが, EP3R に関しては, 正常前立腺組織と癌組織

Table 2. Correlation between EP receptors and some urological cancers

	EP1R	EP2R	EP3R	EP4R
Renal cell carcinoma	—	Metastasis ²⁴⁾	—	Metastasis ²⁴⁾ , cell grade ²⁴⁾ , invasion ²⁴⁾
Prostate cancer	Proliferation ²⁶⁾ , metastasis ²⁶⁾	Metastasis ²⁸⁾	—	Progression ²⁹⁾
TCC of upper urinary tract	—	—	—	Proliferation ³⁰⁾ , cell grade ³⁰⁾ , predictor* ³⁰⁾

* Predictor of cause specific survival. Notes indicate references.

において発現率の差を認めなかった²⁶⁾。

(1) EP1R

前立腺癌においてはEP1Rの発現率が高い癌ほど、Gleason scoreも高くなり、癌細胞増殖能も高くなることが示された。加えて、EP1Rの発現率はpT stageと比例し転移の有無とも関連している。このことより、EP1Rの発現は癌細胞増殖を介して癌の発育を調節していると思われ、癌の進行において重要な役割を担っていると考えられている^{8,17,26,27)}。

(2) EP2R

EP2Rに関しても、その発現率が高い癌ほど、Gleason scoreも高くなり、PGE₂がこれらを介して細胞増殖を促進することが確認されている²⁸⁾。

(3) EP3R

EP3Rの発現率に関しては、Gleason scoreや細胞増殖能との関連性は見いだせず、その他の病理学的パラメーターとの関連も認めなかった。

(4) EP4R

EP4RはGleason scoreや癌細胞増殖との関連性を認めていなかったが、去勢抵抗性前立腺癌においてはEP4Rの高発現によりアンドロゲンレセプターを介して癌の増悪を促すことが報告されている²⁹⁾。前立腺癌におけるEPレセプターの役割はホルモン感受性の有無によって異なることが推測される。

C. 上部尿路上皮癌とEPレセプターについて

正常上部尿路上皮において、EP1Rの発現はほとんど認められないが、EP2R、EP3RおよびEP4Rの発現はみられた。正常部と比較し上部尿路上皮癌においては、EP4Rは有意に高発現していたが、EP1R、EP2R、EP3Rに関しては、正常部と癌組織において発現率の差を認めなかった。

(1) EP1R, EP2R, EP3R

上部尿路上皮癌においてEP1R, 2R, 3Rの発現は癌細胞の増殖、浸潤、血管新生との関連性を認めず、予後との関連性も少ない。

(2) EP4R

EP4Rは細胞核異型度や癌細胞増殖、pT stageと関連性を認め、癌特異生存率に対する予測因子であると報告されている³⁰⁾。さらにEP4Rの発現はMMP-2の発現と相関関係にある³¹⁾。PGE₂の増殖により刺激されたEP4Rを介したシグナル伝達経路はMMP-2をupregulateし⁷⁾、癌の発育や進行を促進する^{22,28)}。さらに、これらの関係はCOX-2発現や細胞核異型度と独立してみられる。つまり、COX-2の発現とEP4Rの発現はそれぞれ独立した経路によって発癌や癌の進行を促している可能性がある。

治療薬としてのEPレセプター関連分子標的治療

EPレセプター関連分子標的治療

1. NSAID_s : アスピリンに代表される解熱鎮痛剤のことで、化学構造上ステロイド骨格を持たない薬物群である。NSAID_sはCOXに結合し、その活性を阻害することによりプロスタノイドの生成を阻害する。COXにはCOX-1とCOX-2という2つのアイソザイムがある。COX-1は正常細胞に発現する恒常型酵素で、胃粘膜保護、腎血流増加、血小板凝集など生理的に必要とされるPG, TXA₂の産生を促進する。COX-2は炎症性サイトカインなどの刺激により発現する誘導型酵素であり、炎症細胞などに発現し主にPGE₂を産生する。NSAID_sに関してはアスピリンによって大腸癌の発生リスクが減少することがこれまでの結果から示されている³²⁾。しかし、NSAID_sによるCOX活性阻害を介した抗炎症作用に関連して、プロスタノイド産生抑制による胃腸障害や腎障害という副作用が知られており¹⁾、癌に対する分子標的治療としての使用は困難である。

2. COX-2選択的阻害剤 : COX-2を選択的に阻害する薬剤が開発され、代表的なものにcelecoxib (celecox)がある。前述したNSAID_sではCOX-1の阻害により腎機能障害や胃粘膜障害などの副作用が懸念される。そこでCOX-2選択的阻害と癌の関連性を解明するために、われわれは以前COX-2の発現が、腎細胞癌において細胞増殖、血管新生促進に関連しており、またMMPを介して癌浸潤を促進すると報告した²⁵⁾。そしてこれまでに胃癌や大腸癌においては、COX-2選択的阻害剤が癌のアポトーシスを誘導したとの報告もある^{33,34)}。また卵巣腫瘍においてはCOX-2選択的阻害剤による血管新生の抑制を介した抗腫瘍効果がみられた³⁵⁾。反面、COX-2選択的阻害剤では、泌尿器癌の細胞増殖抑制は限定的であり³⁶⁾、治療効果に関しては、IFN α にCOX-2選択的阻害剤を追加することによって進行性腎癌の無増悪期間の延長は見られなかった³⁷⁾と報告されており、泌尿器癌に対する治療効果は十分とはいえない状況である。

また予想通り胃粘膜障害発現リスクは低下した³⁸⁾。COX-2選択的阻害剤に関わる様々な臨床試験の中で、心筋梗塞の発症など心血管系イベントの発生リスクを上昇させることもわかってきた³⁹⁾。これはCOX-1によるTXA₂(血小板凝集作用)の合成は阻害しない一方、COX-2によるPGI₂の生成を阻害するため血小板凝集抑制作用を阻害し、血栓形成を促進することが一因と考えられている。COX-2選択的阻害剤による心血管系イベントの発生率は、1年あたり1.04~1.33%でコントロール群と比較しハザード比1.21~1.79であったと報告され、循環器疾患を合併する

場合にはさらにリスクが高くなることも示されており^{40,41)}, その使用に関しては慎重にならざるを得ない。

3. mPGES-1 阻害剤: これまでに癌治療との関連を示す報告はない。

4. EP レセプター標的薬: COX-2 を阻害することによる抗腫瘍効果の主な経路は PGE₂ を介するものと考えられており, より選択的な標的分子として EP レセプターがあげられる。これらの発現と癌の関係は先に述べたとおり, 少しずつ明らかになっている。今後はより副作用を抑えるべく, EP レセプターを標的とする薬剤の開発が期待される。

これまでの報告では, 乳癌において, *in vivo* での検討で EP2R および EP4R の選択的阻害により cAMP が減少し腫瘍細胞の浸潤や転移活性が抑制され^{6,42)}, EP2R の選択的阻害により TGF β や PAI-1 を活性化し腫瘍の発育, 血管新生, 転移を抑制する⁴³⁾とされている。また, 大腸癌・肺癌・グリオーマにおいては EP1R, 4R 選択的阻害により抗腫瘍効果がみられたとされている⁴⁴⁻⁴⁷⁾。これは EP4R を阻害することにより, ERK 活性を低下させ細胞浸潤や転移を抑制することが推測されている⁶⁾。

泌尿器癌に関しては, これまでの報告より, EP2R および EP4R は腎細胞癌治療の有用な標的となりうる可能性がある。さらに EP2R と比較し EP4R は正常腎での発現が有意に低く, 癌の悪性度に関してより広く様々な役割を担っているため, より効果的で安全な標的であると考えられる。

一方, 前立腺癌においては EP1R の選択的阻害は治療として有効である可能性があり, また EP4R の選択的阻害によって去勢抵抗性前立腺癌の抑制が期待されるとの報告もある²⁹⁾。ただし現状においては前立腺癌に対する様々な治療法が存在するため, それらの治療との交代療法や補助的役割としての存在価値が大きいと思われる。

また, 尿路上皮癌については, 進行期の治療法として各種化学療法 (M-VAC, GC など) が一般的であるものの, それらが抵抗性となった場合のセカンドラインとして, EP4R 選択的阻害が有効である可能性がある。いずれにせよ尿路上皮癌に関しては, *in vivo*, *in vitro* の報告がないため, さらなる検討が必要であると思われる。

文 献

- 佐藤知雄, 中島利博, 山野嘉久: プロスタグランジン関連分子標的薬—特に抗炎症薬について—。日臨 **68**: 1835-1839, 2010
- Negishi M, Sugimoto Y and Ichikawa A: Molecular mechanisms of diverse action of prostanoid receptors. *Biochim Biophys Acta* **1259**: 109-119, 1995
- Eibl G, Bruemmer D, Okada Y, et al.: PGE₂ is generated by specific COX-2 activity and increases VEGF production in COX-2-expressing human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* **306**: 887-897, 2003
- 佐竹 真, 黒田暢一, 藤元治朗: 膵癌におけるプロスタグランディン—COXs 代謝経路とプロスタグランディン Es の生物学的作用—。胆と膵 **31**: 605-609, 2010
- 坂田大治, 姚 成燦, 成宮 周: プロスタグランジン E₂ によるヘルパー T 細胞の分化制御。実験医 **28**: 120-125, 2010
- Fulton AM, Ma X and Kundu N: Targeting prostaglandin E EP receptors to inhibit metastasis. *Cancer Res* **66**: 9794-9797, 2006
- Dohadwala M, Batra RK, Luo J, et al.: Autocrine/paracrine prostaglandin E₂ production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and CD44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. *J Biol Chem* **277**: 50828-50833, 2002
- Hansen-Petrik MB, McEntee MF, Jull B, et al.: Prostaglandin E₂ protects intestinal tumors from nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced regression in *APC^{min/+}* mice. *Cancer Res* **62**: 403-408, 2002
- Sheng H, Shao J, Washington MK, et al.: Prostaglandin E₂ increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem* **276**: 18075-18081, 2001
- Wu C-H, Shih Y-W, Chang C-H, et al.: EP4 upregulation of nRas signaling and feedback regulation of Ras in human colontissues and cancer cells. *Arch Toxicol* **84**: 731-740, 2010
- Gustafsson A, Hansson E, Kressner U, et al.: EP1-4 subtype, COX and PPAR γ receptor expression in colorectal cancer in prediction of disease-specific mortality. *Int J Cancer* **121**: 232-240, 2007
- Yano T, Zissel G, Muller-Qernheim J, et al.: Prostaglandin E₂ reinforces the activation of Ras signal pathway in lung adenocarcinoma cells *via* EP3. *FEBS Lett* **518**: 154-158, 2002
- Amano H, Ito Y, Suzuki T, et al.: Roles of prostaglandin E-type receptor, EP3, in upregulation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor during enhancement of tumor metastasis. *Cancer Sci* **100**: 2318-2324, 2009
- Kim JI, Lakshmikantham V, Frilot N, et al.: Prostaglandin E₂ promotes lung cancer cell migration via EP4-betaArrestin1-c-Src signalsome. *Mol Cancer Res* **8**: 569-577, 2010
- Alaa M, Suzuki M, Yoshino M, et al.: Prostaglandin E₂ receptor 2 overexpression in squamous cell carcinoma of the lung correlated with *p16 INK4A* methylation and an unfavorable prognosis. *Int J Oncol* **34**: 805-812, 2009
- Kawamori T, Uchiya N, Nakatsugi S, et al.: Chemo-preventive effects of ONO-8711, a selective prosta-

- glandin E receptor EP1 antagonists, on breast cancer development. *Carcinogenesis* **22**: 2001–2004, 2001
- 17) Pan MR, Hou MF, Chang HC, et al.: Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 *via* EP2/EP4 receptor signaling pathways to enhance lymphatic invasion of breast cancer cells. *J Biol Chem* **283**: 11155–11163, 2008
 - 18) Subbaramaiah K, Hudis C, Chang S-H, et al.: EP2 and EP4 receptors regulate aromatase expression in human adipocytes and breast cancer cells. *J Biol Chem* **283**: 3433–3444, 2010
 - 19) Jabbour HN, Milne SA, Williams AR, et al.: Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE (2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function *via* EP2/EP4 receptors. *Br J Cancer* **85**: 1023–1031, 2001
 - 20) Sales KJ, Katz AA, Davis M, et al.: Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ synthesis are up-regulated in carcinomas of the cervix: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function *via* EP2/EP4 receptors. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 2243–2249, 2001
 - 21) Han C, Michalopoulos GK and Wu T: Prostaglandin E₂ receptor EP1 transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells. *J cell Physiol* **207**: 261–270, 2006
 - 22) Asano T, Shoda J, Ueda T, et al.: Expression of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E-receptors in carcinoma of the gallbladder: crucial role of arachidonate metabolism in tumor growth and progression. *Clin Cancer Res* **8**: 1157–1167, 2002
 - 23) Kuo K-T, Wang H-W, Chou T-Y, et al.: Prognostic role of PGE₂ receptor EP2 in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* **16**: 352–360, 2009
 - 24) Ohba K, Miyata Y, Watanabe S, et al.: Clinical significance and predictive value of prostaglandin E₂ receptors (EP1–4) in patients with renal cell carcinoma. *Anticancer Res* **31**: 597–606, 2011
 - 25) Miyata Y, Koga S, Kanda S, et al.: Expression of cyclooxygenase-2 in renal cell carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, expression of matrix metalloproteinase-2, and survival. *Clin Cancer Res* **9**: 1741–1749, 2003
 - 26) Miyata Y, Kanda S, Maruta S, et al.: Relationship between prostaglandin E₂ receptors and clinicopathologic features in human prostate cancer tissue. *Urology* **68**: 1360–1365, 2006
 - 27) Watanabe K, Kawamori T, Nakatsugi S, et al.: Inhibitory effect of a prostaglandin E receptor EP1 selective antagonist, ONO-8713, on development of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in mice. *Cancer Lett* **156**: 57–61, 2000
 - 28) Chen Y and Hugh-Fulford M: Prostaglandin E₂ and the protein kinase A pathway mediate arachidonic acid induction of c-fos in human prostate cancer. *Br J Cancer* **82**: 2000–2006, 2000
 - 29) Terada N, Shimizu Y, Kamba T, et al.: Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model. *Cancer Res* **70**: 1606–1615, 2010
 - 30) Miyata Y, Shigeru K, Nomata K, et al.: Expression of cyclooxygenase-2 and EP4 receptor in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* **173**: 56–60, 2005.
 - 31) Miyata Y, Ohba K, Kanda S, et al.: Pathological function of prostaglandin E₂ receptors in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch* **448**: 822–829, 2006
 - 32) Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al.: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* **333**: 609–614, 1995
 - 33) Uefuji K, Ichikura T, Shinomiya N, et al.: Induction of apoptosis by JTE-522, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in human gastric cancer cell lines. *Anti-cancer Res* **20**: 4279–4284, 2000
 - 34) Li M, Wu X, Xu, and X C: Induction of apoptosis in colon cancer cells by cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 through a cytochrome c-dependent pathway. *Clin Cancer Res* **7**: 1010–1016, 2001
 - 35) Xin B, Yokoyama Y, Shigeto T, et al.: Inhibitory effect of meloxicam, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, and ciglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, on the growth of human ovarian cancers. *Cancer* **110**: 791–800, 2007
 - 36) Yoshimura R, Matsuyama M, Kawahito Y, et al.: The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on urological cancer cells. *Int J Mol Med* **13**: 789–793, 2004
 - 37) Rini BI, Weinberg V, Dunlap S, et al.: Maximal COX-2 immunostaining and clinical response to celecoxib and interferon alpha therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* **106**: 566–575, 2006
 - 38) Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al.: Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* **376**: 173–179, 2010
 - 39) Fitzgerald GA: Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* **351**: 1709–1711, 2004
 - 40) Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al.: Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet* **372**: 1756–1764, 2008
 - 41) Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, et al.: Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **18**: 1053–1063, 2009
 - 42) Ma X, Kundu N, Collin PD, et al.: Frondoside A inhibits breast cancer metastasis and antagonizes prostaglandin E receptors EP4 and EP2. *Breast Cancer Res Treat* **132**: 1001–1008, 2012
 - 43) Tian M and Schiemann WP: PGE₂ receptor EP2 mediates the antagonistic effect of COX-2 on TGF- β

- signaling during mammary tumorigenesis. *FASEB J* **24**: 1105-1116, 2010
- 44) Hull MA, Ko SC and Hawcroft G : Prostaglandin EP receptors : targets for treatment and prevention of colorectal cancer ? *Mol Cancer Ther* **3**: 1031-1039, 2004
- 45) Casibang M and Moody TW : AH6809 antagonizes non-small cell lung cancer prostaglandin receptors. *Lung Cancer* **36**: 33-42, 2002
- 46) Matsuo M, Yoshida N, Zaiitsu M, et al. : Inhibition of human glioma cell growth by a PHS-2 inhibitor, NS398, and a prostaglandin E receptor subtype EP1-selective antagonist, SC51089. *J Neuro-Oncol* **66**: 285-292, 2004
- 47) Watanabe K, Kawamori T, Nakatsugi S, et al. : Role of the prostaglandin E receptor subtype EP1 in colon carcinogenesis. *Cancer Res* **59**: 5093-5096, 1999
- (Received on May 21, 2012)
(Accepted on September 13, 2012)